

消化器病腫瘍学

スタッフ 教授 仲瀬 裕志 准教授 山野 泰穂
准教授 阿久津 典之 助教 石上 敬介

最新の遺伝子情報に基づく病態解明と新しい治療法の開発を！

本領域では、最新の遺伝子情報を基に、消化器疾患の病態解明を推し進め、これに基づく、新しい治療法の開発を目指しています。

研究テーマ

消化器疾患における最新遺伝子情報に基づく病態解明と新規治療法の開発

研究内容の具体例

消化管領域

1. 炎症性腸疾患研究

- (1) 炎症性腸疾患の発症機構の解明
- (2) 炎症性腸疾患の線維化機序の解明
- (3) 炎症性腸疾患の病態に基づく新規治療法の開発
- (4) 炎症性大腸発がん機序解明

2. 消化管がん研究

- (1) 腸内細菌叢と発がんに関する研究
- (2) 腸内細菌叢の変化と臓器横断的影響に関する影響
- (3) オルガノイドを用いた消化器疾患病態解明と治療反応性
- (4) 消化管がんの発生、進展における遺伝子異常と治療標的探索
- (5) 消化管がんの免疫機構からみた病態解明とその制御

肝胆膵領域

1. 肝疾患研究

- (1) 脂肪性肝疾患発症における行動様式変容と免疫応答に与える影響
- (2) マウスモデルを用いた肝炎における腸内細菌とその免疫学的機能解析
- (3) 肝がんに対する分子標的治療薬の最適化研究および新しい分子標的探索と治療応用
- (4) 肝がんに対する分子標的治療薬耐性機序の解明と克服

2. 胆膵疾患研究

- (1) IgG4 関連胆管炎・膵炎の発症機序解明
- (2) 膵がんにおける転移・浸潤機序解析
- (3) 胆道がんの微小環境に関する免疫学的解析

大学院での研究生活と終了後の進路について

消化器内科学講座は、常に臨床に根差した世界に向けた最先端研究を目指しています。これを実践するため、大学院生は臨床医としての視野も広めつつ研究生活を送っています。大学院修了後の進路は各々の希望によって様々です。そのまま臨床医として病院勤務となる場合もありますが、可能な限り留学を勧めています。留学後は、本学のスタッフとして指導的立場で活躍する場合があります。あくまでも本人の希望に沿った進路を考えていきます。

呼吸機能制御医学

スタッフ 教授 千葉弘文

Lung Science の最先端を共に開拓しよう！

呼吸器疾患の多くは、遺伝・内的因子と環境・外的因子が複合的に作用し発症・進行する。現代社会においては、超高齢化に加え、食生活や環境の変化が疾病に直接・間接的に関わってくる。肺・気道は生体防御に極めて重要な臓器であるが、加齢に伴い、形態的、機能的、免疫学的に不利な方向へと変化していく。さらに、それらは大気汚染物質等の刺激を受け、複雑に修飾される。このような背景をもって、肺癌、感染症、非感染性炎症性疾患、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性呼吸器疾患が増加している。呼吸器領域を専攻する研究者の眼前には、このように解明すべき課題が数多く提示されている。当教室は、それらの解決に向け情熱を注がんとする若き研究の徒が集まることを期待している。

研究テーマ

- | | |
|--------------------|------------------|
| 1 間質性肺炎・肺線維症に関する研究 | 4 呼吸器感染症の疫学、病態解析 |
| 2 肺癌の病態と治療に関する研究 | 5 肺自然免疫に関わる基礎的解析 |
| 3 気管支喘息の病態解析 | 6 呼吸器疾患の画像解析 |

研究内容の具体例

- 1 間質性肺炎・肺線維症に関する研究
本疾患には様々な原因・基礎疾患が関与し、進行の様式と速度、治療反応性、予後に大きな差異を与えるが、その詳細は未解明である。当教室では特に難病性疾患、特発性肺線維症を中心にその疫学、病態解析・診断・治療において、先駆的な研究を精力的に推進している。
- 2 肺癌の病態と治療に関する研究
我が国では肺癌が癌死亡のトップであり、その改善が強く求められている。発症者の増加もさることながら、治癒率の低さがその最大の理由である。臓器別に比較し組織型が多彩であること、発症初期のうちに遠隔転移し易いこと、さらに抗がん剤が耐性化し易いことが、低治癒率、予後不良の主因である。当教室では基礎講座とも連携し、基礎・臨床両面から、癌の発症、増殖、浸潤、転移のメカニズムの解明に取り組んでいる。
- 3 気管支喘息の病態解析
本疾患は治療薬の開発によって症状のコントロールが向上した。その一方で、難治性喘息の課題が目ざされている。遺伝的・環境因子的に区別される疾患フェノタイプを分子生物学的に検討している。
- 4 呼吸器感染症の疫学、病態解析
肺炎は日本人の死因の第3位であり、増加傾向にある。超高齢化と関連が深く、原因の最多は肺炎球菌であり、侵襲性感染症の主因でもある。最近、肺炎球菌ワクチンの臨床的有用性が示され、国策として接種の普及が促進されている。しかし、ステロイド治療等の免疫抑制状態の対象者での有効性は不確実である。また、ワクチンの普及に伴う血清型の変化を正確に把握することが、今後のワクチン対策に必要である。当教室ではこのような観点から、肺炎球菌肺炎の疫学、血清学的研究をテーマとしている。
- 5 肺自然免疫に関わる基礎的解析
肺局所では、自然免疫による防御機構が極めて重要である。肺胞上皮細胞が産生する生理物質、サーファクタントが自然免疫に果たす役割について、基礎講座と連携し研究を推進している。サーファクタントは、呼吸器感染症や肺傷害が「病気」として顕在化する前に初期消火的作用を発揮する。本研究が進展することによって、新規治療法と予防医学への新たな扉が開かれることが期待される。
- 6 呼吸器疾患の画像解析
呼吸器内視鏡、高分解能 CT、MRI、FDG-PET 等の画像診断の技術革新が進んでいる。従来のモダリティでは描出できなかった微細構造や生理物質の代謝を反映した画像などを解析する研究を放射線診断学教室とも連携し進めている。

大学院での研究生活について

院生自身の希望するテーマに沿って、研究計画を設定することを原則としている。各々の研究分野を専攻する教員が責任をもって指導する体制がある。臨床と基礎との接点を重視し、必要があれば基礎医学講座での指導も受けることができる。

大学院修了後の進路

基本的には研究で培った思考能力を発揮し、呼吸器科医として臨床に従事する機会が多い。また、国内外への留学希望者には留学先を紹介する。教員として本大学で教育・研究に携わる道も用意されている。

呼吸器外科学

スタッフ 講師 宮 島 正 博

研究方針

呼吸器外科分野における臨床応用可能な基礎研究、及び臨床成績向上を目指した臨床研究を行う

研究テーマ

- 1 低侵襲呼吸器外科手術手技、機器の開発
- 2 呼吸器外科疾患、手術の病理・疫学調査
- 3 呼吸器外科手術が心肺機能に及ぼす影響
- 4 呼吸器疾患の分子生物学的解析と治療標的の探索
- 5 肺再生機構の解析と応用

研究内容の具体例

- 1 胸腔鏡手術、ロボット支援手術における手術手技、機器の開発を先端工学系との連携により行う。特に3D画像及び血管処理用機器の開発。
- 2 呼吸器疾患における患者特性、疾患特性、外科治療、環境因子などの影響を病理学的、疫学的、環境衛生学的に評価する。
- 3 呼吸器疾患に対する外科手術が、心肺機能に及ぼす影響をCT volume analyzer、UCG、血液 dataなどで解析評価する。また、その適切な評価法の開発を行う。
- 4 肺癌を中心とした呼吸器疾患において遺伝子、特定分子を調査解析し、疾患特性、発症確率、予後などに関する影響を評価する。
- 5 近年の研究で、肺再生に関与する体性幹細胞が肺の各領域に存在することが示唆されており、気管上皮における基底細胞、細気管支におけるクララ細胞、細気管支肺泡境界領域のBronchioalveolar stem cells (BASCs)、肺泡領域のII型肺胞上皮細胞が幹細胞として機能すると考えられている。これらの細胞の肺再生機構の解析とその応用に関して研究する。

大学院での研究生活について

臨床大学院では、週1-2回臨床研究に専属する。

医学研究科大学院では、基礎系講座に所属ないしは指導を依頼し後期2年間は、研究に専念する。

大学院修了後の進路

呼吸器外科専門医資格を獲得すべく、大学付属病医院あるいは関連病院で診療、研究を行う。

希望者には、海外留学の機会も与えられる。医学研究科大学院では、基礎系海外留学は勿論、基礎系研究者としての進路も考慮される。

臓器発生・再生医学

スタッフ 講師 市戸 義久 助教 石上 敬介

肝臓を作ろう

劇症肝炎や肝硬変症、肝臓癌などの重篤な肝臓疾患で亡くなる人は多い。今のところ、肝臓移植が唯一の治療法であるが、肝細胞移植や人工肝臓装置により救命や延命が可能と考えられている。当研究室は、(肝) 幹・前駆細胞などを用いて肝組織や人工肝臓を作ること为目标としている。

研究テーマ

- 1 肝幹・前駆細胞の増殖及び成熟化機序の解明
- 2 細胞移植による肝細胞置換と肝再生促進による肝疾患治療法の研究
- 3 細胞外基質の肝組織形成における役割
- 4 自己免疫性肝胆道疾患の病態解明
- 5 胆管癌の新規治療薬の開発

研究内容の具体例

1. ラットおよびマウスの肝幹細胞および肝前駆細胞（小型肝細胞）の、増殖能と分化可塑性を検討することにより、正常及び病的肝臓におけるそれらの細胞の役割を研究している。
2. ラットやマウスの肝臓及び骨髄由来の細胞や細胞外分泌顆粒を病的肝臓に移植や投与し、肝再生を促進することで肝疾患を治療できないか検討している。
3. ヒト肝幹・前駆細胞の分離・培養方法の確立とその応用方法を検討している。
4. 肝臓の幹・前駆細胞を用いて、肝組織構造の Ex vivo での再構築を試みている。
5. 肝臓組織構造の 3 次元解析を行い、肝発生過程での肝組織形成プロセスを研究している。また、肝幹・前駆細胞の 3 次元培養を用いて、組織形成を制御する分子メカニズムについての解析を行っている。
6. 患者検体とマウスを用いて、自己免疫性肝疾患の病態解明とバイオマーカーの探索を行っている。
7. 胆管癌組織からの細胞分離および 3 次元培養法を用いて、新規治療標的の探索を行っている。

大学院での研究生活について

基本的には、肝臓・胆道関係であれば本人の希望を尊重して研究テーマを設定している。各人がそれぞれ研究テーマを持って研究を進めるが、教室のテーマとして行っている研究もあるので皆で協力して実験することもある。大学院生は様々な実験手法・理論を身につける必要があり、目先のことに囚われず積極的に様々なことにチャレンジしてほしいと考えている。

最終的には、一つ以上の英語論文を書くことが目標であるが、大学院時代は成功と失敗を繰り返し、試行錯誤するプロセスが重要である。その経験がその後の人生のいろいろな場面で生きてくるはずである。“自分の未来は、自らの手で切り開け”である。私たちはその手助けをしたいと思っている。

大学院修了後の進路

臨床の教室に所属している大学院生は、終了後は臨床に戻ることになる。臨床に戻ってからも大学にいる場合は、共同研究を続けることが多い。海外留学を希望する人にはできるだけ希望に沿うように努力している。

神経再生医療学

スタッフ 教授 本 望 修 准教授 佐々木 祐 典 講師 鶉 飼 亮

今こそ、神経再生を！

脳は人類に残された最後の Black box とされ、近年その関心が世界的に高まっている。自分の存在認識、意識の形成、感情や情動の発生、行動様式の解明等、脳を科学したいという欲求は人類が古来より持っているものであるが、今こそ、それが可能であり、また、すべき時代である。神経科学の発達により、従来では不可能とされていた神経脱落症状の回復が細胞移植療法や遺伝子療法の開発によって可能となりつつある。特に、成熟脳における神経幹細胞の発見により、神経系の発達、正常脳の維持機構 (cell turn over)、および神経系の各種疾患に対する認識が相当変化した。

幹細胞の抽出・培養技術の確立により、幹細胞が脳機能再生における新たな治療法開発の break through になることは、今や世界中の科学者、医師、患者が期待するところである。細胞生物学、分子生物学、神経科学のめざましい進歩により、近い将来、神経機能再建のための新治療法の開発は、夢から現実のものとなるであろう。人生の一時、この時代の激流の中に身を置いてみたい人は、神経再生医療学を専攻して欲しい。

研究テーマ

- 1 幹細胞の増殖・分化に関する研究
- 2 幹細胞の分化制御に関する研究
- 3 障害された脳や脊髄の可塑性や再生に関する研究
- 4 幹細胞を用いた再生治療に関する基礎的研究
- 5 各種脳神経疾患への臨床研究
- 6 細胞治療の効果判定の為に新しい方法の研究
- 7 再生医療の推進の為に基盤整備に関する研究
- 8 臨床グレードの幹細胞の供給システムの確立に関する研究

研究内容の具体例

1 幹細胞研究

幹細胞は自己増殖能と多分化能を同時に保持した未分化な細胞である。ヒトを含め、哺乳類の脳は多種多様な細胞によって構成されており、脳神経疾患後遺症に対する機能回復（神経回路の修復）を目的とした治療戦略において、multipotential である幹細胞をドナー細胞として用いた細胞移植療法は非常に希望が持たれている。特に、骨髄幹細胞の性質を遺伝子、細胞レベルで解析することで、骨髄幹細胞の増殖、分化、神経保護のメカニズムを研究する。

2 神経移植研究

失われた神経機能の回復には、残された神経細胞による代償よりも、必要な細胞を新たに移植する方が神経ネットワークを再形成させやすいことは既知の事実である。近年の神経細胞抽出・培養方法、神経栄養因子の発見に伴い、ホストの損傷状況に応じた適切な移植細胞の選択が可能となってきており、臨床応用への期待も高まっている。従来では不治とされていた脳梗塞や脊髄損傷が治療可能となる日が必ず訪れることであろう。

また、必要に応じて、遺伝子工学的操作により新たな機能を細胞に持たせた後に移植を行うことも可能である。本専攻領域では適切な神経再生療法に向け、様々な神経損傷モデル（脳梗塞モデル、脊髄損傷モデル、血管性認知症モデル、末梢神経損傷モデル、脳性麻痺モデルなど）に対して多種の幹細胞移植を試みる。

大学院での研究生活について

基礎研究だけでなく臨床研究にも積極的に参加し、実際の医療現場での知見やニーズを基礎研究にフィードバックすることを通じて、総合的な再生医療を遂行して行くための基礎を身につける。また、将来、再生医療を自分自身が実践していけることを目標とする。

大学院修了後の進路

学位を取得後、国内外への留学の機会があり、また、再生医療認定医として活躍することも可能である。さらに、国内外の再生医療の普及にも指導的な立場で貢献する。

発達小児科学

スタッフ 教授 津川 毅 講師 山本 雅樹 講師 福村 忍

21世紀に展開される小児科学

HIV 感染症やエボラ出血熱をはじめとした **emerging diseases**、インフルエンザや結核といった **re-emerging diseases** の台頭や各種耐性菌の蔓延がみられ、感染症対策の重要性が世界的に再認識される中で、COVID-19 のパンデミックは記憶に新しい。小児科は感染症、特にウイルス感染症との関わりが深く、この分野における基礎的研究は重要課題である。臨床面では、白血病に対する造血細胞を用いた治療、難治性てんかんに対する非薬剂的療法、食物アレルギーに対する治療、心疾患に対するインターベンション治療、慢性腎疾患に対する新規治療法開発等の研究が展開されている。

研究テーマ

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 1 ウイルス性胃腸炎の疫学と病態解明 | 6 各種アレルギー疾患の検査手法と新規治療 |
| 2 RS ウイルス感染症の病態解明 | 7 心疾患に対するインターベンション治療 |
| 3 造血幹細胞移植後のウイルス再活性化の解析 | 8 慢性腎疾患に対する間葉系幹細胞治療 |
| 4 造血幹細胞移植における GVHD の診断と病態解明 | 9 新生児脳障害に対する骨髄間葉系幹細胞治療 |
| 5 難治性てんかんに対する間葉系幹細胞治療 | 10 小児期発症バセドウ病 T3 優位型の臨床的特徴の解析 |

研究内容の具体例

- 1 胃腸炎ウイルスは乳幼児の急性胃腸炎の主な原因である。ロタウイルスではワクチン導入による有効性・安全性・疫学変化について、ノロウイルスは疫学やワクチン開発に向けた研究を進めている。
- 2 RS ウイルス感染症は乳幼児の最も頻度の高い感染症で、時に肺炎、細気管支炎を起こし重篤となる。その病態解明と新たな治療法の可能性を求め核酸レベルでの研究を進めている。
- 3 造血幹細胞移植後には HHV6, CMV など各種ウイルスの再活性化が起こる事が知られている。免疫反応と合わせてウイルス再活性化を解析する。
- 4 造血幹細胞移植時における移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) の診断は困難で、その病態も解明されていない。これらについて *in vivo*、*in vitro* の両面から研究をすすめている。
- 5 小児難治性てんかんに対し、ケトン食療法、迷走神経刺激療法、外科手術の適用設定など非薬剂的療法を試みている。更に骨髄間葉系幹細胞移植の有用性について動物実験にて検討を進めている。
- 6 食物アレルギーなどの原因アレルゲン検索法として、新しい検査である好塩基球活性化試験の知見を集積している。また、新規アレルゲン免疫療法の有用性・安全性・評価法を研究している。
- 7 低形成左室を二心室修復するための治療戦略、特に胎児・新生児に対するカテーテルインターベンションの基礎研究を進めている。
- 8 慢性腎臓病は国民の 8 人に 1 人が罹患するとされており、多臓器との関連も重要な疾患である。脳腎関連に着目し、モデル動物に対する骨髄間葉系幹細胞治療の有用性について研究を進めている。
- 9 新生児低酸素性虚血性脳症、早産児脳障害は神経学的予後が不良であり、有効な治療法が存在しない。モデル動物を作製し、骨髄間葉系幹細胞の治療効果と作用機序の解明をテーマに研究している。
- 10 小児期発症のバセドウ病は完解率が低く治療に難渋することが多い。治療抵抗性を示す T3 優位型の臨床的特徴を解明するための臨床研究を進めている

大学院での研究生活について

大学院生の生活は、日々の研究、診療支援、学会発表、論文作成など充実している。研究時間は、通常朝 9 時から夕方 5 時までであるが、特別な規制はなく自分の研究内容に合わせて、自由に割り当てているので、研究に専念できる。

大学院修了後の進路

大学院修了後の進路は様々であるが、留学を希望する者に対しては留学先を紹介している。研究を継続する場合は研究生として大学に残り、臨床を希望する場合は大学ないし関連病院にて研修する。

循環腎機能病態学

スタッフ 教授 橋 本 暁 佳

進歩する循環器疾患・腎臓疾患研究に貢献し得る医学者の養成

生活習慣の欧米化、高齢化に伴い日本の疾病内容が変遷し、近年は動脈硬化並びに糖尿病を基盤とする、循環器疾患、腎臓疾患が増加しつつある。これらの疾患の診断・治療法にはめざましい進歩が見られているが、病態を含め解決されていない問題が数多く残されている。本科目では循環器疾患、腎臓疾患における臨床上最も重要な問題に焦点をあて、臨床医学のみならず基礎医学的なアプローチからもその解明に貢献し得る医学者を養成することを目標とする。

研究テーマ

- 1 高血圧症の成因と病態に関する臨床的・基礎的研究
- 2 腎疾患の成因と水・電解質代謝に関する臨床的・基礎的研究
- 3 糖尿病の成因と病態に関する臨床的・基礎的研究
- 4 不整脈、虚血性心疾患の診断と治療に関する臨床的研究
- 5 心筋疾患、特にたこつぼ心筋症の成因と病態に関する臨床的研究
- 6 肺循環に関する臨床的研究

研究内容の具体例

- 1 本態性高血圧を糖尿病、高脂血症、肥満と共通の背景因子であるインスリン抵抗性の面から解析し、従来の昇圧・降圧系の検討に加え、サイトカインを含めて生化学・分子生物学的解析を行っている。
- 2 腎における水・電解質代謝と腎不全の病態における腎性降圧利尿系、増殖因子の意義を生理学的、分子生物学的解析に加え、遺伝子学的に解析している。
- 3 2型糖尿病の発症・増悪因子である肥満において認められる脂肪細胞由来サクトカイン産生異常の意義について生理学的、生化学的検討を行っている。また運動・薬物療法による2型糖尿病の病態改善の機序についても検討している。
- 4 頻拍性不整脈の原因機序・診断・薬剤及び非薬剤治療、冠動脈疾患の治療、心筋疾患及び心不全の予後、腎透析施行例の心臓血管合併症に関して、超音波心エコー、心臓核医学、心臓カテーテル等の検査・治療手段を用いた検討を行っている。
- 5 たこつぼ心筋症の発生机序、誘因、病態、診断、治療、予後評価に関して、多施設共同研究によって得られたデータベースを用いた検討を行っている。
- 6 肺高血圧症の診断、治療、予後評価に関して画像診断を用いた検討を行っている。

大学院での研究生活について

研究に従事する時間の確保とともに、臨床医としての研修にも支障が生じないようにカリキュラムを組んでいる。希望により短期間の国内・国外での研修も可能となっている。

大学院修了後の進路

大学院修了後には、認定内科医、循環器専門医、腎臓専門医の資格取得のための臨床研修を本学附属病院並びに関連教育病院で行うことや、国内（国立循環器病センターなど）でのさらなる臨床研修、海外留学で研究者としての経験を積むことなど様々な可能性がある。

心血管・腎・代謝病態学

スタッフ 教授 古橋 真人

From Bench to Bedside and Community and from Community to Bedside and Bench

(実験室から臨床・地域へ、また地域から臨床・実験室へ)

高齢化と生活習慣の欧米化により虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患ならびに糖尿病が増加しつつある。これら疾患の病態に関する基礎的な知見は急速に蓄積されつつあるが、臨床へ十分応用されているとは言いがたい。一方、疫学的研究や大規模臨床試験の成績から示唆される仮説の多くは基礎研究による再検討が十分にはされていない。本科目では、循環器疾患、殊に虚血性心疾患と心不全に焦点をあて、基礎医学的な知見と臨床医学・疫学的知見を双方向性に解析することのできる医学者の養成を目標とする。

研究テーマ

1. 虚血性心疾患ならびに心不全における病態の解明と新たな治療法に関する基礎的研究
2. 加齢・代謝疾患が心筋細胞機能に及ぼす影響の解析
3. ミトコンドリア機能制御に関する基礎的研究
4. 日本人における心血管疾患の実態把握に関する疫学的研究
5. 心血管疾患の発生関連因子、背景因子に関する臨床的・基礎的研究
6. 肥満およびメタボリックシンドロームに関する臨床的・基礎的研究

研究内容の具体例

1. 虚血・再灌流による心筋障害に対して防御的に作動するシグナル伝達機構の解析と応用
2. 糖尿病による心筋障害の解析
3. 心腎連関の分子機構
4. ミトコンドリア障害の心不全における役割
5. 多施設共同研究による高血圧、糖尿病、心不全の関連因子の同定と機能解析

大学院での研究生活について

研究者として必要な基礎的な知識と技能の習得とともに希望によっては臨床医としての研修の継続も可能なカリキュラムとなっている。研究の視野を広げるために国際学会への出席など海外の研究者と接する機会を多く設けている。

大学院修了後の進路

国内あるいは海外の研究施設へ留学して研究のトレーニングをさらに積む道、また内科臨床医として循環器病学、代謝・内分泌学、あるいは腎臓病学のより高度の臨床研修へ進む道などがある。